

Untersuchungen über die Antikörperbildung an der nebennierenlosen Ratte

(Unter Verwendung von Pferdeserum als Antigen)

von

OSWALD KNELLER

Aus der Medizinischen Klinik der Universität
E r l a n g e n
Direktor: Prof. Dr. med. N. H e n n i n g

Untersuchungen über die Antikörperbildung an der
nebennierenlosen Ratte
(Unter Verwendung von Pferdeserum als Antigen)

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen



Vorgelegt von
Oswald K n e l l e r
aus Danzig

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen.

Dekan: Prof. Dr. N. H e n n i n g
Referent: Prof. Dr. N. H e n n i n g
Tag der mündlichen Prüfung: 29.4.1958

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>EINLEITUNG</u>	4
<u>METHODIK UND VERSUCHSANORDNUNG</u>	5
<u>Methodik</u>	5
1. Epinephrektomie.....	5
2. Elektrophorese.....	6
3. Tiermaterial und Tierhaltung.....	7
4. Blutentnahme.....	8
5. Statistik.....	8
<u>Versuchsanordnung</u>	9
 <u>VERSUCHSERGEBNISSE</u>	 11
 <u>DISKUSSION</u>	 15
Die Normalwerte (Fraktion α_2/β).....	15
Der Operationseffekt auf die SEK.....	16
Der kurzfristige Sensibilisierungsmodus.....	17
Der langfristige Sensibilisierungsmodus.....	18
Vergleich der nebennierenlosen Ratten mit Normaltieren.....	19
Frage der Paraganglien und der Neben- nierenregeneration.....	20
Lokalisation der Antikörper.....	21
Die Ausnahmen.....	21
Beziehung der AK-Bildung zur Verschiebung der SEK-Relationen.....	22
 <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	 24
 Einzelergebnisse der Versuchsreihen in Tabellen und Diagrammen.....	 26
 <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	 37



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548815_0171

Einleitung

In den vergangenen zwei Jahrzehnten wurde durch Anwendung verfeinerter Methoden über Natur und Herkunft der Antikörper sowie über Antigen-Antikörper-Reaktionen zwar zunehmend Klarheit erreicht, es trat aber in den letzten Jahren immer mehr die Frage nach einem übergeordneten Regulationssystem der Antikörperbildung in den Vordergrund. Neben dem Nervensystem fand das Hypophysen-Nebennierensystem besondere Beachtung. Die Literatur der vorliegenden Einzelergebnisse ist jedoch gekennzeichnet durch die widersprechendsten Angaben. Manche Autoren berichten über eine Hemmung (7,8,9,16,22,29,40,41,48), andere über eine Steigerung (11,17,47,49), wieder andere (1,28) über eine Zweiphasenwirkung mit anfänglicher Steigerung und nachfolgender Hemmung, die meisten aber über eine Unbeeinflussbarkeit der Antikörperbildung durch die Hormone der genannten Drüsen (13,20,25,27,30,32,36,38,42,46,54a-c). Hinzu kommt, daß eine Unzahl der verschiedensten Versuchsanordnungen bezüglich Tierspezies, verwendeter Antigene, Sensibilisierungsmodi, vor allem auch der Methodik der Antikörperbestimmung, Dosierung der Hormone usw. die einheitliche Beurteilung sehr erschwert. Abgesehen davon wurde, wie sich später herausstellte, in nicht zulässiger Weise die Höhe eines serologisch faßbaren Antikörper-Titers als Maßstab der gebildeten Antikörpermenge gewertet (53).

In vorliegender Arbeit sollte ein Ausschnitt aus diesem Problemkreis überprüft werden, der bisher u.E. in nicht genügendem Umfange bearbeitet wurde. Es ist dies die Frage nach dem Verhalten der Antikörperbildung nach Nebennierenexstirpation ohne nachfolgende Substitutionstherapie.

An weißen Ratten, die die Entfernung der Nebennieren bei entsprechender Haltung über längere Zeit gut überstehen, sollten die Veränderungen der Serum-Eiweiß-Körper-Relationen

mit Hilfe der Papierelektrophorese verfolgt und unter kritischer Berücksichtigung der Zulässigkeit dieses Weges als Maß für die Antikörperbildung ausgewertet werden.

Methodik und Versuchsanordnung

Methodik

1. Epinephrektomie

Die Epinephrektomie erfolgt im wesentlichen nach den Angaben von FARRIS und GRIFFITH (18). Die Tiere wurden wie bei der Blutentnahme annarkotisiert, auf einem Operationsbrett auf dem Bauch liegend ausgespannt und hier über eine Miniaturmaske weiter mit Äther versorgt. Nach den üblichen Vorbereitungen wie Haarentfernung, Jodierung usw. wurde etwa in der Mitte des Rückens in der Medianlinie mit der Schere ein 2 cm langer Hautschnitt gelegt. Dieser Hautschnitt ließ sich leicht nach beiden Seiten bis in die Nierengegend verschieben. Um größere Blutungen zu vermeiden, wurde nach Spaltung der Fascia lumbodorsalis die Rückenmuskulatur stumpf getrennt. Nach Entfernung des Fettgewebes stellte sich die Glandula suprarenalis als ca. streichholzkopfgroßes Organ dar und konnte gut mobilisiert, abgebunden und abgetragen werden.

Das Retroperitoneum blieb bei diesem Vorgehen unverletzt. Nach erfolgter Exstirpation wurde die Muskulatur durch zwei Catgutnähte vereint und der Hautschnitt nach Entfernung beider Nebennieren in üblicher Weise mit Seidennähten versorgt. Nach der Operation erhielt jedes Tier zum Ausgleich des Blutverlustes und als erste vorbeugende Maßnahme gegen den nach der Nebennierenexstirpation zu erwartenden Natriumverlust 1,0 physiol. Koch-

salzlösung injiziert.

2. Elektrophorese

Die Serumeiweißkörper (SEK) wurden mittels der Papierelektrophorese nach dem Verfahren von GRASSMANN und HANNIG (26) getrennt und in ihren Relationen zueinander rechnerisch erfaßt. Das Prinzip und die praktische Anwendung seien im folgenden zusammengefaßt wiedergegeben:

Aufgrund ihrer Ampholytnatur sind die SEK im alkalischen Milieu elektronegativ geladen. Das bewirkt, daß sie in einem elektrischen Feld in einer entsprechenden Pufferlösung gemäß ihrer unterschiedlichen elektrischen Ladungen verschieden schnell in Richtung der Anode wandern. Bei der Papierelektrophorese wird auf einem (hier im Gegensatz zur Originalvorschrift) trockenen Filterpapierstreifen (30 x 4 cm Whatmanpapier Nr. 1) mittels einer Spezialpipette 0,01 ccm nicht haemolytisches Serum in Form eines Querstriches aufgetragen. Der Querstrich bleibt von beiden Streifenrändern 0,5 cm und von einem Ende ca. 8 - 10 cm entfernt. Hierauf wird der Papierstreifen über eine in die Pufferlösung (Veronalpuffer $p_H = 8,6$) tauchende Glasrolle gezogen und mit der Lösung getränkt. Der feuchte Streifen wird über eine Brücke gelegt und so in einer feuchten Kammer untergebracht, daß der Teil, in dem die Wanderung vor sich gehen soll, frei schwebt. Die beiden Streifenenden tauchen in zwei getrennte, mit Pufferlösung gefüllte Abteile der Kammer. Diese stehen durch ein Labyrinthsystem, das Verdunstung und damit p_H -Wertänderung vermeidet, mit den Elektroden in Verbindung. Die feuchte Kammer wird vor allem zum Ausgleich der besonders am Anfang entstehenden Jouleschen Wärme in den Papierstreifen in einem Eisschrank untergebracht. Hierauf wird eine Gleichspannung von 90 - 110 Volt so angelegt, daß sich die Kathode auf der Seite des Serumstriches befindet. Nach 12 - 14 Stunden

erhielten jede Art von Küchenabfällen, Brot und grünen Salat, täglich frisches Wasser in sogenannten Selbsttränkern, nach der Nebennierenexstirpation statt dessen 1 %ige Kochsalzlösung.

4. Blutentnahme

Die Ratten wurden in einer mit Ätherdämpfen erfüllten Glaskammer annarkotisiert. Nach Reinigung des Schwanzes mit Äther wurde von der Schwanzspitze mit einem Scherenschlag ein ca. 1 - 2 mm langes Stück abgetrennt. 12 - 15 Tropfen des aus der Schwanzvene entuellenden Blutes wurden in einem spitz zulaufenden Röhrchen aufgefangen, die Schwanzspitze leicht abgeklemmt und Topostasinpulver auf die Wunde gestreut. Nachblutungen konnten so und in fast allen Fällen vermieden werden.

5. Statistik

Die der Elektrophorese gewonnenen Werte wurden statistisch nach den in der Literatur üblichen Angaben (19) ausgewertet und verglichen. Es zeigte sich in den einzelnen Versuchsreihen in den Fraktionen eine genügende Einheitlichkeit, um eine statistische Auswertung zu ermöglichen und sinnvoll erscheinen zu lassen. Ausnahmen werden später diskutiert.

Im einzelnen wurde die Statistik unter Zuhilfenahme folgender bekannter Formeln angelegt:

- a) Berechnung des Mittelwertes M und der mittleren Streuung

$$M = \frac{\sum x}{n}, \quad \sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum \Delta x^2}{n - 1}}$$

x = Einzelwert, n = Anzahl der untersuchten Tiere.

- b) Zum Vergleich zweier Versuchsreihen wurde die Differenz der Streubreiten errechnet:

$$\sigma_{\text{diff.}} = \sqrt{\frac{1}{n_2} + \frac{1}{n_1}}$$

- c) t-Verteilung:

$$t = \frac{M_{\text{diff.}}}{\sigma_{\text{diff.}}}$$

Eine Abweichung ist signifikant, wenn das errechnete t größer ist als das zur Einhaltung einer Sicherungsgrenze von 1 - 2 % bei der Anzahl der untersuchten Tiere zu fordernde $t = 3$ (19).

Versuchsanordnung

Die Seren vorerwähnter 30 Albino-Ratten wurden 1 - 4 Tage vor der Epinephrektomie papierelektrophoretisch untersucht. Als Ausgangswerte hiervon dienten die Werte von 27 überlebenden Tieren (Tabelle I).

Bei 19 Tieren erfolgte eine Elektrophoresekontrolle nach 8 - 10 Tagen (Tabelle II), bei den restlichen 8 Ratten nach 20 - 22 Tagen (Tabelle III), um die nach anderen Untersuchungen zu erwartende vorübergehende typische Veränderung der SEK wie Albuminabfall etc. und ihre Normalisierung durch größere Stichproben zu kontrollieren. Aus technischen Gründen mußte auf die Kontrolle jeweils aller Tiere verzichtet werden. Wie später in der Diskussion gezeigt wird, hat dieser Umstand für die Beurteilung der eigentlichen Fragestellung keine Bedeutung.

1 - 2 Tage nach der letzten Stichprobe (23 Tage post operationem) wurde mit der Sensibilisierung mit Pferdeserum⁺) begonnen.

Die Ratten wurden auf 2 Gruppen verteilt.

Die Tiere der ersten Gruppe (13 Tiere) wurden kurzfristig sensibilisiert, d.h. sie erhielten jeden 2. Tag 0,5 ccm Pferdeserum intraperitoneal, insgesamt 12 Injektionen (= 6 ccm Serum).

Bei der zweiten Gruppe wurde ein langfristiger Sensibilisierungsmodus angewandt. Sie erhielten in Abständen von 6 Tagen insgesamt 5 Injektionen zu 0,5 ccm Pferdeserum (= 2,5 ccm).

Mit dieser Anordnung sollte die Antikörperbildung der nebnierenlosen Ratten gleichzeitig in Abhängigkeit vom Sensibilisierungsmodus untersucht werden.

Beim kurzfristigen Sensibilisierungsmodus wurden die Elektrophorese-Kontrollen am 8., 16. und 24. Tag nach Sensibilisierungsbeginn durchgeführt, beim langfristigen am 12., 24. und 30. Tag.

Die bei der Elektrophorese gewonnenen Werte wurden nach üblichen statistischen Methoden ausgewertet und die einzelnen Reihen miteinander verglichen.

Im einzelnen sollten in Beziehung gesetzt werden:

1. Ausgangswerte ante operationem

- a) mit den Werten der Stichproben 8 Tage post operationem
- b) mit den Werten der Stichproben 22 Tage post operationem

2. Ausgangswerte ante operationem

- a) mit den Werten der einzelnen Kontrollen des kurzfristigen Sensibilisierungsmodus
- b) mit den Werten der einzelnen Kontrollen des langfristigen Sensibilisierungsmodus

Außerdem wurde zu Anfang und zu Ende des Versuchs eine Gewichtskontrolle der Tiere vorgenommen.

⁺) Pferdeserum der Behringwerke.

Vier Wochen nach Abschluß der eigentlichen Versuche wurden die Tiere getötet und mit besonderer Beachtung einer eventuellen Regeneration der Nebennieren seziert.

Versuchsergebnisse =====

Im folgenden sind zunächst die Mittelwerte der einzelnen Versuchsreihen zum besseren Vergleich in Tabellen zusammengefaßt. Die signifikanten Abweichungen sind unterstrichen.

Tabelle X

	Alb.	α_1	α_2	α_2/β	β	f
Ausgangswerte	48,35	11,02	5,77	4,37	18,71	11,38 rel.
Stichprobe n. 8 Tg.	42,64	<u>15,58</u>	6,43	<u>5,25</u>	19,05	11,05 %
Stichprobe n.22 Tg.	48,59	10,68	5,57	4,55	19,59	11,02 %

Diese Gegenüberstellung zeigt, daß der Sturz der Albuminwerte post operationem nach 8 Tagen noch nicht aufgeholt worden ist, dementsprechend ist die α_1 -Fraktion noch signifikant vermehrt. Nach 3 Wochen haben sich sämtliche Werte bereits wieder normalisiert.

Die signifikante Abweichung der α_2/β -Fraktion bei der ersten Kontrolle wird gesondert bei der Besprechung dieser sich etwas ungewöhnlich verhaltenden Fraktion abgehandelt.

In der Tabelle XI erfolgt der Vergleich der Mittelwerte der Kontrollen der kurzfristig sensibilisierten Tiere nach Sensibilisierungsbeginn mit den Ausgangswerten.

Tabelle XI

	Alb.	α_1	α_2	α_2/β	β	f
Ausgangswerte	48,35	11,02	5,77	4,37	18,75	11,78 rel.
1. Kontrolle	45,74	13,08	5,53	5,05	17,59	13,02 %
2. Kontrolle	<u>43,68</u>	<u>13,40</u>	<u>4,07</u>	<u>5,76</u>	19,61	13,48 %
3. Kontrolle	45,30	10,02	4,57	<u>5,83</u>	20,28	<u>14,00</u> %

Bei dieser Gegenüberstellung ist nun folgendes ersichtlich:

Nach vorübergehendem signifikantem Abfall der Albumine und der α_2 -Fraktion und einem signifikantem Anstieg der α_1 -Fraktion zeigt sich in diesen Fraktionen eine deutliche Tendenz zur Normalisierung; dagegen steigen die Fraktionen $\alpha_2/\beta, \beta, f$ deutlich an und erreichen in α_2/β und f signifikante Werte.

Die Tabelle XII zeigt den Vergleich der Mittelwerte der Kontrollen der langfristig sensibilisierten Tiere mit den Ausgangswerten.

Tabelle XII

	Alb.	α_1	α_2	α_2/β	β	f
Ausgangswerte	48,35	11,02	5,77	4,37	18,71	11,78 rel. %
1. Kontrolle	46,65	11,40	5,00	<u>5,67</u>	18,06	13,22 rel. %
2. Kontrolle	<u>43,60</u>	11,91	5,27	<u>6,38</u>	18,10	<u>14,73</u> rel. %
3. Kontrolle	<u>42,30</u>	12,50	5,72	<u>5,33</u>	20,06	<u>14,09</u> rel. %

Bei dem langfristigen Sensibilisierungsmodus fällt auf, daß die Albumine fortlaufend signifikant abfallen, während sich die α_2 -Fraktion nach vorübergehendem Abfall normalisiert. Die anderen Fraktionen steigen an und in α_2/β und in f wird, wie bei den kurzfristig sensibilisierten Tieren, die Vermehrung signifikant.

Über die Standardabweichungen von den Mittelwerten unterrichten die Diagramme (Abb. 1). Die Zahlenwerte im

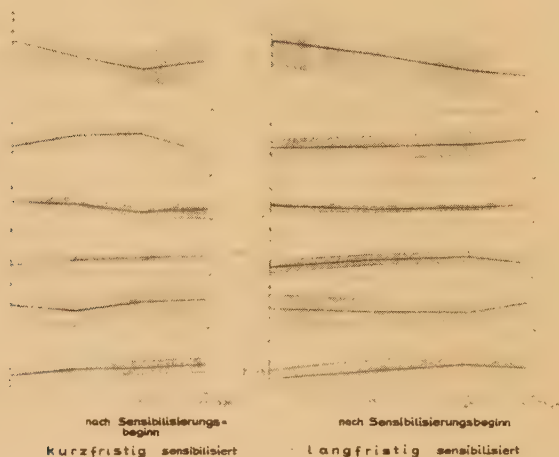


Abb. 1

einzelnen, ebenso die Werte für die t-Verteilung der verglichenen Reihen sind in den Tabellen I - IX verzeichnet. Die Standardabweichungen sind verhältnismäßig gering.

Das Durchschnittsgewicht der Ratten vor dem Versuch betrug 189 g, nach dem Versuch 217 g. Das Durchschnittsgewicht stieg also um 28 g an.

Die Sektion der Ratten ergab, nachdem sie 4 Wochen nach dem Versuch statt 1 % NaCl-Lösung normales Trinkwasser erhalten hatten, daß die Tiere vollkommen abgemagert waren. Sie hatten kein makroskopisch sichtbares Unterhautfettgewebe, auch das sonst normalerweise vorhandene Fettgewebe, z.B. in der Nierenkapsel, war geschwunden. Makroskopische Nebennierenreste wurden auch nicht gefunden. Nur 2 Tiere machten eine Ausnahme. Bei dem Tier R 9 wurde auf der rechten Seite eine Nebenniere gefunden, bei dem Tier R 10

auf beiden Seiten. Beide waren im Gegensatz zu den anderen Tieren wohlgenährt und zeigten ein glattes Fell.

Die Werte der von diesen Tieren angefertigten Elektrophoresen sind nicht in die Statistik eingegangen. Sie sind in der Tabelle XIII aufgeführt. Sie zeigen praktisch die gleichen Veränderungen wie die Mittelwerte der vollkommen nebennierenlosen Ratten.

Die Tabelle XIV zeigt die Werte eines sich von vornherein bezüglich seiner SEK atypischen Tieres (R 4). Auch diese Werte gingen nicht in die Statistik ein.

R 15 wurde am 10. Tag nach Sensibilisierungsbeginn, 1 Tag nach der 5. Seruminjektion, im Stall tot aufgefunden. Wie aus der Tabelle XV ersichtlich, zeigt die ein Tag vor dem Tode durchgeführte Elektrophorese erheblich von der Norm abweichende Werte mit Albuminsturz und relativem Anstieg der Globuline besonders im β - und γ -Bereich.

Bei R 29, die 27 Tage nach Sensibilisierungsbeginn, 1 Tag nach der 5. Seruminjektion, tot aufgefunden wurde, kam es, wie die ein Tag vorher durchgeführte Elektrophorese zeigt, vorher zu keinen wesentlichen von der Norm abweichenden Werten.

Sämtliche Einzelergebnisse der Versuchsreihen nebst den errechneten Werten der statistischen Größen M , σ und t sind in den Tabellen I - IX und XIII - XV auf den Seiten 26 - 36 zusammengestellt.

Diskussion

=====

Die Normalwerte (Fraktion α_2/β)

Die Ausgangswerte der Serum-Eiweiß-Fraktionen entsprechen im wesentlichen den in der Literatur (3,23,25,43,45, 51 a u. b) bekannten. In Abweichung hiervon aber weisen sämtliche Tiere noch eine 6. Fraktion zwischen den Fraktionen α_2 und β auf. Sie wurden einem Vorschlag ANTWEILERS (2) folgend, nach den benachbarten Fraktionen mit α_2/β bezeichnet.

Auch andere Untersucher (20,21,25,38,51b) haben bereits von dieser Fraktion berichtet. Allerdings wurde diese Fraktion von ihnen nur bei einem Teil der Tiere beobachtet. Aber auch in den Fällen, die in der Ausgangselektrophorese nur 2 Fraktionen zwischen den Albuminen und den β -Globulinen zeigten, trat bei den meisten (25) bzw. bei allen Tieren (20,21,38) die α_2/β -Fraktion unter fortlaufender Sensibilisierung auf; wo sie schon von vornherein vorhanden war, vermehrte sie sich unter der Sensibilisierung deutlich.

In der hier vorliegenden Arbeit war sowohl beim kurzfristigen als auch beim langfristigen Sensibilisierungsmodus α_2/β signifikant erhöht.

Unterzieht man in den erwähnten Originalarbeiten die angegebenen Werte einer genaueren Prüfung, so fällt auf, daß die α_2/β -Fraktion nach ihrem Auftreten unter der Sensibilisierung bei den weiteren Kontrollen nicht immer wieder erscheint. In diesem Falle sind dann die beiden benachbarten Fraktionen α_2 und β entsprechend erhöht, nicht nur eine von beiden.

In diesen Fällen kann nach eigenen Erfahrungen ein technischer Fehler die Ursache des Ausbleibens der α_2/β -Fraktion sein. α_2/β müßte sich nach den Ergebnissen dieser

Arbeit stetig weiter erhöhen. Andererseits beweist das regelmäßige Auftreten bzw. die stetige Erhöhung von α_2/β unter der Sensibilisierung, daß hier im allgemeinen Faktoren eine Rolle spielen, die in den Tieren selbst liegen müssen.

Warum bei anderen Untersuchern in den Ausgangswerten nur 2 Fraktionen zwischen den Albuminen und der β -Fraktion auftraten, läßt sich im Rahmen dieser Arbeit nur vermuten. Es muß also hier dahingestellt bleiben, ob es am Tierstamm lag oder ob kleine unbemerkte methodische Modifizierungen o.ä. hier die elektrophoretische Abtrennung einer weiteren Fraktion ermöglichten. Auf jeden Fall kann dieses Phänomen, bei der Regelmäßigkeit, mit der es in den vorliegenden Untersuchungen auftrat, nicht das Ergebnis eines Zufalles oder Artefakts sein.

Der Operationseffekt auf die SEK

Die aus der Tabelle II ersichtlichen Verschiebungen der Serum-Eiweiß-Körper, wie sie sich in der Kontrolle 8 Tage nach der Epinephrektomie wie erwartet zeigten, mit Albuminsturz, erheblichem Anstieg der übrigen Globuline mit Ausnahme der γ -Fraktion, sind die Folge des operativen Eingriffs. In der Literatur sind diese Veränderungen vielfach beschrieben worden (2,10,33,34,37,39); sie stimmen mit den hier gefundenen Ergebnissen gut überein. WUHRMANN und WUNDERLY (62) nehmen an, daß es sich bei dem Anstieg der Globuline im Falle einer Hypalbuminämie um einen kompensatorischen Regulationsvorgang zur Erhaltung des kolloidosmotischen Druckes im Blute handele.

Wodurch diese Verschiebungen der SEK-Relationen hervorgerufen werden, ist noch nicht ganz geklärt. Der Blutverlust allein kann die Ursache nicht sein; denn er war bei der hier angewandten Operationsmethode unerheblich.

Im Tierexperiment ließ sich nachweisen, daß schon geringfügige Verletzungen genügen, um die geschilderten Veränderungen herbeizuführen (4,5,23,24,44). Das legt die Annahme nahe, daß sie durch den Wund-Schock zentral ausgelöst werden. Das hier gefundene Ergebnis, daß sich die SEK auch nach der Epinephrektomie wieder normalisieren, stimmt gut mit anderen Untersuchungen überein (25). Das erlaubte uns, die Ausgangswerte ante operationem als Beziehungswerte für den ganzen Versuch zu wählen.

Der kurzfristige Sensibilisierungsmodus

Beim kurzfristigen Sensibilisierungsmodus zeigte sich bei der ersten Kontrolle 8 Tage nach Sensibilisierungsbeginn die Tendenz einer Verschiebung der SEK in Richtung der grobdispersen Phase (15,25,38,50a u. b,56,60 u.a.). Bei der 2. Kontrolle 16 Tage nach Sensibilisierungsbeginn war diese Veränderung signifikant. An der Globulinvermehrung beteiligten sich zunächst vor allem die α_1 -Globuline. Diese Erscheinung ist in der Literatur immer wieder beschrieben worden (u.a. 20,21,25,38,51b). CHOW (12) hat eine direkte Beziehung zwischen den Albuminen und den α_1 -Globulinen nachgewiesen. Diese beiden Fraktionen sollen sich stets reziprok verhalten, wobei es dahingestellt bleibt, ob es sich primär um eine absolute Hypalbuminämie oder um eine echte Globulinvermehrung handelt. Bei den hier durchgeführten Versuchsreihen konnte dieses Verhalten jedesmal bestätigt werden.

Im weiteren Verlauf des Versuches hatten sich die Albumine und die α_1 -Fraktion wieder normalisiert. Diese Feststellung steht im Widerspruch mit Angaben in der Literatur (20,21,25,51b). Möglicherweise handelt es sich hierbei nur um einen scheinbaren Widerspruch. Dafür spricht, daß - wie aus Tabelle VI und Abbildung I ersichtlich - die Standardabweichung mit $\sigma = \pm 5,25$ in diesem Falle um mehr

als 100 % gegenüber den anderen Standardabweichungen der Albumine in den Kontrollen der kurzfristig sensibilisierten Tiere erhöht ist. Bei Überprüfung der Einzelwerte (Tabelle VI) ergibt sich außerdem, daß dort einige stark überhöhte Albuminwerte vorkommen mit korrespondierenden niedrigen α_1 -Werten. Die entsprechenden Elektrophoresestreifen lassen erkennen, daß die Auftrennung der ersten beiden Fraktionen nicht sehr gut gelungen ist. Hierdurch entsteht erfahrungsgemäß beim Einzeichnen der Gaußschen Kurven der Fehler, daß die Albuminfraktion auf Kosten der α_1 -Fraktion bevorzugt wird (25). Es hätte weiterer Kontrollen bedurft, um diese Frage der Albuminveränderung eindeutig zu klären.

An der Vermehrung der grobdispersen Phase haben später besonders die Fraktionen α_2/β , β und γ ihren Anteil. In α_2/β und γ wird die Vermehrung signifikant (Tabelle VI). Diese Befunde lassen sich mit anderen ähnlichen aus der Literatur nicht vergleichen, weil dort die α_2/β -Fraktion nicht gesondert berücksichtigt wird, da sie nicht konstant auftrat. Die entsprechenden Untersucher (20,21,38) halfen sich damit, daß sie die Fraktionen α_2 , gegebenenfalls α_2/β und β für die Auswertung in einem Komplex zusammenfaßten. Sie stellten fest, daß sich dieser Komplex unter der Sensibilisierung der Ratten erheblich vermehrte, ebenso die γ -Globuline. Bei einer Zusammenfassung der hier gefundenen Werte für α_2 , α_2/β und β ergibt sich das gleiche Resultat.

Der langfristige Sensibilisierungsmodus

Beim Vergleich der Werte der langfristig sensibilisierten Tiere mit denen der kurzfristig sensibilisierten ergibt sich, daß im wesentlichen - auch quantitativ - Übereinstimmung herrscht. Auch hier ist Abfall der Albumine, kompensatorischer Anstieg der α_1 -Globuline, Anstieg der

α_2/β -, β - und γ -Globuline mit Signifikanz in α_2/β und γ festzustellen. In Abweichung vom kurzfristigen Sensibilisierungsmodus ist zu bemerken, daß hier während der Versuchsdauer keine Tendenz zur Normalisierung der Albumine und der α_1 -Globuline eintritt. Damit befinden sich die Ergebnisse im langfristigen Sensibilisierungsmodus in diesem Punkt in Übereinstimmung mit den Angaben anderer Untersucher (20,21,51b). Das praktisch gleiche Verhalten der SEK im kurzfristigen wie im langfristigen Sensibilisierungsmodus ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß die Antigen-Mengen in jedem Falle groß genug waren, um eine für dieses Antigen maximale Antikörperbildung in Gang zu setzen. Beim kurzfristigen Sensibilisierungsmodus erhielt jede Ratte insgesamt 6,0 ccm, beim langfristigen 2,5 ccm Pferdeserum, d.h. ca. 3 % bzw. 1,3 % des Körpergewichtes. Das ergibt, auf einen Menschen von 70 kg bezogen, 2 l bzw. ca. 1 l Pferdeserum. Selbst bei Berücksichtigung der ca. 5 mal höheren Umsatzgeschwindigkeit der Gesamtproteine der Ratte gegenüber der des Menschen (6,58) bleibt die gegebene Serummenge sehr hoch. Dahingehend muß wohl auch das in der Literatur mitgeteilte diesbezüglich unterschiedliche Verhalten zwischen Ratten und Kaninchen (51b) interpretiert werden, die einer gleichartigen und dem vorliegenden Versuch ähnlichen Sensibilisierung hinsichtlich des Antigens und seiner Menge und der Zeitabstände unterzogen worden waren. Während die Ratten im kurz- und langfristigen Sensibilisierungsmodus keinen Unterschied im Verhalten der SEK erkennen ließen, zeigten die Kaninchen eine deutliche Abhängigkeit vom Injektionsintervall und von der zugeführten Antigen-Menge.

Vergleich der nebennierenlosen Ratten mit Normaltieren

Der Vergleich der in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse mit den sonst unter ähnlichen Bedingungen erzielten Ergeb-

nissen an nicht operierten Tieren lassen ganz deutlich erkennen (20,25), daß praktisch gute Übereinstimmung herrscht:

Abfall der Albumine, kompensatorischer Anstieg der α_1 -Globuline, dort unter Sensibilisierung Auftreten einer α_2/β -Fraktion, hier eine signifikante Vermehrung der von vornherein vorhandenen α_2/β -Fraktion. Hier wie dort fällt eine Vermehrung der β -Globuline nicht sehr ins Gewicht, mit Ausnahme in den vereinzeltten Fällen, wo ein Auftreten der α_2/β -Fraktion ausbleibt. In diesem Sinne sprechen auch andere Untersuchungen (38,59) z.B. die von STOERK und Mitarbeitern (39), die den Umsatz der SEK in Abhängigkeit vom Einfluß der Nebennierenrinde prüften. Sie maßen diesen Umsatz am Gehalt N^{15} im Serum epinephrektomierter Ratten, die vorher mit einem mit N^{15} markierten Glykokoll gefüttert wurden. Ein unterschiedliches Verhalten der SEK gegenüber Kontrolltieren konnte nicht festgestellt werden.

Es kann also ausgesagt werden, daß bei Ratten die Nebennierenrinde auf die Veränderung der Serum-Eiweiß-Körper-Relationen unter Sensibilisierung keinen Einfluß hat.

Frage der Paraganglien und der Nebennierenregeneration

Im Anschluß an diese Feststellung erhebt sich die Frage nach einer Regeneration der Nebennieren und nach evtl. vorkommenden Paraganglien mit chromaffinem Gewebe. Wie aus Seite 13 ersichtlich, zeigten von allen seziierten Ratten nur 2 Tiere als Nebennieren anzusprechende Gebilde, die nach dem übrigen Befund der Tiere (glattes Fell, gut entwickeltes Unterhautfettgewebe etc.) auch endokrin aktiv gewesen sein müssen. In der Literatur werden auch Regenerationen der Nebennieren nach Exstirpation berichtet, die wahrscheinlich aus stehengebliebenen Resten der Nebennieren zustande kommen (18).

In der Literatur ist bei Ratten ein Vorkommen von Paraganglien beschrieben worden (18). Falls bei den hier verwendeten Versuchstieren überhaupt welche vorhanden waren, kann ihre endokrine Wirksamkeit jedoch im Hinblick auf den kadektischen Zustand der Tiere bei der Sektion nur von sehr untergeordneter Bedeutung gewesen sein.

Lokalisation der Antikörper

Unter dem Eindruck des im Gegensatz zum Menschen und anderen Tierspezies verhältnismäßig hohen Gipfels der β -Fraktion und ihrer besonderen Erhöhung im Rahmen der gesamten Globulin-Vermehrung haben manche Autoren (20,21,25) den Gedanken geäußert, die Antikörper der Ratte seien im Gegensatz zu anderen Tieren und zum Menschen u.a. in der β -Fraktion lokalisiert und nicht ausschließlich in den γ -Globulinen.

Nach den hier vorliegenden Ergebnissen besteht kein Zwang zu dieser Annahme. Signifikant erhöht ist hier α_2/β und γ , aber nicht β . Diese Frage der Lokalisation der Antikörper wurde in diesem Zusammenhang nicht weiter analysiert, da sie ein völlig selbständiges Grundlagenproblem darstellt. Sie könnte mit Hilfe neuerer Untersuchungsmethoden, wie Agglutinations-Elektrophorese und Immunoелеktrophorese geklärt werden (55).

Die Ausnahmen

Nach den bisherigen Ausführungen ist es auch verständlich, daß die Tiere R 9 und R 10, bei denen nach dem Versuch eine bzw. beide Nebennieren regeneriert waren, die gleichen Veränderungen der SEK-Relationen zeigten wie die übrigen Tiere (Tabelle XIII). Das SEK-Bild der Ratte R 4 erweckte den Eindruck, als würde das Tier eben einen Infekt durchgemacht haben. Dennoch erfuhren die einzelnen Fraktionen die gleichen Veränderungen wie die SEK der übrigen

Tiere. Möglicherweise addieren sich die durch den Infekt hervorgerufenen Antikörper-Globuline mit denen gegen das Pferdeserum gerichteten.

R 15 und R 29, die jeweils nach der 5. Injektion, 1 Tag nach der 1. Kontrolle verstarben, zeigten kein einheitliches SEK-Bild. Klinische Symptome wie Schnauzenoedem usw. waren nicht vorhanden. Die SEK-Werte von R 15 mit ihrer erheblichen Hypalbuminämie erwecken den Verdacht einer erheblichen Nachblutung nach der vortägigen Blutentnahme.

Beziehung der AK-Bildung zur Verschiebung der SEK-Relationen

Es mehrten sich im Laufe der Zeit die Stimmen, die eine Globulin-Vermehrung als Maß einer Antikörper-Bildung vereinigten (64,65b u. c). Zum Beispiel wurde festgestellt, daß die Antikörper-Titer eine andere Verlaufsrichtung nahmen, als die angeblich dazugehörigen Globulin-Fraktionen (20,38, 64,65b u. c). Neuere Untersuchungen (64) haben bessere Erkenntnisse zu diesem Punkt gebracht: An Kaninchen wurden die Veränderungen des Gesamteiweißes, der SEK, des Agglutinin-titers nach WIDAL und des Präzipitat-Eiweißes unter Sensibilisierung mit Typhus-Vaccine unter Einfluß von ACTH und CORTISON (in toxischen Dosen) im Vergleich zu sensibilisierten, unbehandelten Kontrolltieren untersucht.

Der bekannte katabole Effekt der Nebennieren-Rindenhormone führte zu einer starken Abnahme der α_2 -, β -, vor allem aber der γ -Globuline. Die Untersuchung des Antikörper-Stickstoffes ließ u.a. aber erkennen, daß die in den γ -Globulinen lokalisierten Antikörper-Globuline dem Abbau besser widerstanden als die physiologischen γ -Globuline und ihre Neubildung nicht beeinflusst wurde. Daraus ergibt sich der prinzipiell wichtige Schluß, daß die Menge der γ -Globuline nicht ohne weiteres als Maßstab für die Antikörper-Bildung gewertet werden darf. Bei den Kontrolltieren ergab sich unter der Sensibilisierung die Neubildung

eines spezifischen Antikörper-Globulins, das in der γ -Fraktion lokalisiert war, und die Neubildung von unspezifischen Begleit-Proteinen, die allerdings nicht auf die γ -Fraktion beschränkt waren.

Wie bereits festgestellt, zeigen in dieser Arbeit wie auch in anderen ähnlichen Untersuchungen die SEK bei epinephrektomierten Ratten im Vergleich zu Normalratten kein unterschiedliches Verhalten. Diese Tatsache läßt den Schluß zu, daß sich auch die Antikörper-Bildung sowohl in der sensibilisierten epinephrektomierten Ratte, als auch in der sensibilisierten Normalratte gleichsinnig verhält, auch wenn man berücksichtigt, daß die Verschiebungen der SEK im allgemeinen kein absolutes Maß für die Antikörperbildung darstellen; denn ein denkmögliches, quantitativ-reziprokes Verhalten der Antikörper-Globuline zu ihrer beherbergenden physiologischen Globulin-Fraktion hat nach den bisherigen Erfahrungen keine Wahrscheinlichkeit für sich.

Gleichzeitig erlaubt dieser Sachverhalt in diesem Zusammenhang eine Ausklammerung der strittigen Fragen wie die nach der Natur und der Lokalisation der Antikörper bei Ratten, nach der Bewertung immunchemischer und serologischer Antikörper-Bestimmungsmethoden, nach der Bedeutung der α_2/β -Fraktion, nach den Aufgaben der auftretenden Begleit-Proteine etc.

Zusammenfassung =====

In der vorliegenden Arbeit wurden die Änderungen der Serum-Eiweiß-Körper-Relationen bei epinephrektomierten Ratten unter Sensibilisierung mit Pferdeserum in Abhängigkeit von einem kurzfristigen und einem langfristigen Sensibilisierungsmodus untersucht.

Durch Stichproben konnte die bereits andernorts experimentell gesicherte Tatsache, daß als Operationseffekt bei Ratten ein vorübergehender Sturz der Albumine und ein kompensatorischer Anstieg der α_1 -Globuline zu verzeichnen ist, bestätigt werden. Nach 3 Wochen waren die SEK wieder normalisiert. Das Fehlen der Nebennieren hat also offenbar keinen Einfluß auf die normalen SEK.

Ein ähnliches, gleichsinniges Verhalten der Albumine und der α_1 -Globuline trat auch mit Beginn der Sensibilisierung auf.

Als Besonderheit ergab sich, daß bei sämtlichen Tieren schon vor der Operation und vor dem Beginn der Sensibilisierung eine Zwischenfraktion α_2/β auftritt. Diese Fraktion α_2/β vermehrte sich unter der Sensibilisierung signifikant und blieb signifikant bis zum Schluß des Versuches. Andere Untersucher fanden die α_2/β -Fraktion nur beim kleineren Teil ihrer Normalratten, aber fast regelmäßig nach Sensibilisierung. Wegen der sich daraus ergebenden Uneinheitlichkeit der Werte zählten sie bei der statistischen Erfassung die Fraktionen α_2 , gegebenenfalls α_2/β und β zusammen. Die Summe der in der vorliegenden Arbeit zum Vergleich ebenfalls noch einmal zusammengerechneten Werte von α_2 , α_2/β und β entspricht aber gut den Ergebnissen der erwähnten Untersucher.

Die Fraktion β stieg zwar allgemein unter der Sensibilisierung auch an, wurde aber nicht signifikant, während die γ -Fraktion stetig langsam anstieg und gegen Ende des Versuches signifikante Werte erreichte.

Dieses Ergebnis verdient insofern Beachtung, als es der geäußerten Auffassung widerspricht, daß die beim Sensibilisierungsbeginn überstürzt gebildeten Antikörper bei der Ratte hauptsächlich in den β -Globulinen zu suchen seien.

Der Vergleich des kurzfristigen und des langfristigen Sensibilisierungsmodus ergibt keine wesentlichen Unterschiede. Endokrin aktive Paraganglien und Nebennieren-Regenerationen konnten weitgehend ausgeschlossen werden.

Die an den epinephrektomierten, sensibilisierten Ratten gefundenen Werte entsprechen den Ergebnissen an sensibilisierten Normalratten in vollem Umfange.

Trotz der Tatsache, daß die SEK-Verschiebungen nicht ohne weiteres als Maß der Antikörper-Bildung gewertet werden können, erlaubt das gleichsinnige Verhalten der SEK bei nebennierenlosen und normalen Ratten unter Sensibilisierung die Ausklammerung einer Reihe diskutierter, strittiger Fragen und läßt den Schluß zu, daß auch die Antikörper-Bildung in nebennierenlosen und normalen Ratten gleichsinnig verläuft, weil ein denkbares, quantitativ-reziprokes Verhalten der Antikörper-Globuline zu ihrer beherbergenden Globulin-Fraktion nach den bisherigen Erfahrungen keine Wahrscheinlichkeit für sich hat.

Nach diesen Ergebnissen kann die Nebenniere nicht als übergeordnetes Steuerungsorgan für die Antikörperbildung angesehen werden.

Einzelergebnisse der Versuchsreihen
in Tabellen und Diagrammen

Tabelle I

Ausgangswerte ante operationem

lfd. Nr.	Datum 1954	Alb.	α_1	α_2	α_2/β	β	$\uparrow$
1	7.1.	43,00	10,81	5,90	4,91	20,64	14,74
2	7.1.	47,17	12,29	5,65	4,32	20,60	9,97
3	7.1.	43,67	12,95	5,12	4,52	21,69	12,05
5	9.1.	47,43	10,86	5,71	4,29	20,29	11,43
6	9.1.	47,72	9,54	4,98	3,32	24,07	10,37
7	12.1.	49,18	10,25	6,15	3,28	16,80	14,34
8	7.1.	49,75	12,81	5,42	4,43	16,26	11,33
9	9.1.	45,74	12,41	6,03	4,26	19,15	12,41
10	7.1.	50,56	10,78	5,20	3,35	19,33	10,78
11	7.1.	43,16	12,16	7,29	4,56	21,58	11,25
13	9.1.	55,12	11,71	3,90	2,93	18,54	7,80
14	7.1.	46,42	14,72	7,17	4,15	15,47	12,08
15	7.1.	56,30	9,06	3,94	3,94	15,35	11,42
16	12.1.	50,54	9,75	6,50	3,61	19,49	10,11
17	8.1.	43,21	10,70	6,58	6,58	18,93	14,00
18	12.1.	52,20	8,84	4,82	4,02	16,87	13,25
19	8.1.	39,42	12,05	6,57	6,20	21,17	14,60
20	9.1.	52,38	8,33	5,16	3,57	17,06	13,49
21	8.1.	44,18	10,44	5,62	6,02	22,09	11,65
22	8.1.	50,23	9,86	4,23	4,23	16,90	14,55
23	8.1.	51,12	11,28	6,77	3,76	13,53	13,53
24	8.1.	47,33	11,83	6,49	4,96	20,23	9,16
26	9.1.	53,95	10,80	5,68	3,41	15,34	10,80
27	9.1.	46,74	11,11	6,13	5,36	18,39	12,26
28	9.1.	46,20	11,72	7,24	4,83	18,62	11,38
29	12.1.	51,31	9,04	6,12	4,08	19,83	9,62
30	9.1.	51,47	11,40	5,51	5,15	16,91	9,56
M	-	48,35	11,02	5,77	4,37	18,71	11,78
$\sigma_{\pm}$	-	4,10	1,45	0,93	0,92	2,48	1,84

Tabelle II

Stichprobe 8 Tage post operationem

lfd. Nr.	Datum 1954	Alb.	α_1	α_2	α_2/β	β	δ
1	17.1.	39,00	15,44	5,02	5,02	20,85	14,67
2	17.1.	36,33	17,97	7,81	5,47	21,87	10,55
3	17.1.	35,34	17,67	6,01	5,65	22,97	12,37
6	17.1.	43,88	14,34	5,91	5,48	18,14	12,24
7	17.1.	44,12	14,29	5,88	5,46	18,91	11,35
8	17.1.	43,86	16,67	6,58	4,39	19,30	9,21
9	17.1.	40,41	15,66	5,56	6,06	20,20	12,12
10	17.1.	43,18	15,53	6,82	6,44	17,42	10,61
11	17.1.	45,73	15,87	6,84	5,13	17,04	9,40
13	18.1.	40,62	17,19	5,21	5,21	19,27	12,50
14	18.1.	38,39	17,06	7,11	5,69	19,91	11,85
15	18.1.	44,59	13,51	6,76	5,41	16,67	13,06
16	18.1.	42,85	14,66	7,89	5,26	18,42	10,90
17	18.1.	43,19	17,75	5,33	4,14	21,30	8,28
22	18.1.	41,87	11,82	7,39	6,40	19,70	12,89
23	18.1.	49,26	14,78	5,91	4,93	15,27	9,85
24	18.1.	39,25	15,42	6,54	4,67	22,90	11,22
27	19.1.	54,36	14,56	5,82	4,37	14,08	6,80
28	19.1.	44,01	15,84	7,75	4,58	17,61	10,21
M	-	42,64	15,58	6,43	5,25	19,05	11,05
$\sigma \pm$	-	4,40	1,55	0,90	0,65	2,40	1,85
t (Vgl. m. Ausgw.)		4,52	10,22	2,41	3,59	0,46	1,32

Tabelle III

Stichprobe 20 Tage post operationem

lfd. Nr.	Datum 1954	Alb.	α_1	α_2	α_2/β	β	f
5	30.1.	46,59	9,24	5,22	4,02	23,29	11,65
18	30.1.	53,66	9,76	5,69	4,88	17,07	8,94
19	1.2.	47,84	12,93	4,74	3,88	19,83	10,78
20	30.1.	50,90	10,91	5,45	4,00	17,82	10,91
21	1.2.	43,00	11,67	6,66	6,33	21,66	10,67
26	30.1.	47,82	10,87	5,80	4,35	18,48	12,68
29	30.1.	50,34	8,56	4,79	4,79	18,84	12,67
30	1.2.	48,56	11,52	6,17	4,12	19,75	9,88
M	-	48,59	10,68	5,57	4,55	19,59	11,02
$\sigma \pm$	-	3,17	1,43	0,66	0,81	2,05	1,29
t(Vgl.m.Ausgw.)	-	0,15	0,59	0,57	0,50	0,91	1,11

Tabelle IV

Kontrolle der kurzfristig sensibilisierten Ratten
8 Tage nach Sensibilisierungsbeginn am 9. 2. 1954

lfd. Nr.	Alb.	α_1	α_2	α_2/β	β	f
1	43,24	14,05	5,95	5,41	16,22	15,14
2	45,32	13,79	4,93	4,43	17,73	13,79
3	45,21	11,70	5,85	5,32	17,02	14,89
5	45,52	15,86	5,52	5,52	15,17	12,41
6	44,24	11,82	5,15	4,55	20,00	14,24
7	49,10	12,65	6,02	5,12	15,06	12,05
8	45,46	11,46	6,72	5,14	19,77	11,46
11	43,90	11,59	4,88	4,27	22,56	12,81
13	47,71	13,07	3,27	5,23	18,30	12,42
14	47,66	14,84	7,03	5,47	14,06	10,94
M	45,74	13,08	5,53	5,05	17,59	13,02
$\sigma_{\pm}$	1,87	1,52	1,07	0,46	2,64	1,44
t(Vgl.m.Ausgw.)	1,94	3,79	0,67	2,24	1,20	1,92

Tabelle V

Kontrolle der kurzfristig sensibilisierten Ratten
16 Tage nach Sensibilisierungsbeginn am 17.2.1954

lfd. Nr.	Alb.	α_1	α_2	α_2/β	β	δ
1	39,50	11,88	4,42	5,52	23,20	15,47
2	42,34	12,26	3,06	6,13	23,12	13,09
3	45,18	11,57	3,58	6,06	19,28	14,32
5	43,04	13,92	4,56	6,08	17,21	15,19
6	45,76	14,52	3,56	5,48	18,08	12,60
7	47,17	15,72	3,77	4,40	15,72	13,21
8	40,65	14,52	4,52	5,81	21,61	12,90
11	43,40	12,27	5,35	5,66	19,18	14,15
13	43,65	12,69	4,33	6,19	20,12	13,00
14	46,15	14,69	3,50	6,29	18,53	10,84
M	43,68	13,40	4,07	5,76	19,61	13,48
$\sigma \pm$	2,44	1,44	0,68	0,56	2,45	1,36
t(Vgl.m.Ausgw.)	3,39	4,45	5,29	4,49	0,98	2,66

Tabelle VI

Kontrolle der kurzfristig sensibilisierten Ratten
24 Tage nach Sensibilisierungsbeginn am 25.2.1954

lfd. Nr.	Alb.	α_1	α_2	α_2/β	β	γ
1	43,66	11,27	3,38	4,51	20,56	16,62
2	41,48	8,15	4,81	6,67	23,33	15,56
3	51,53	8,36	4,46	4,46	16,99	14,21
5	47,55	10,49	4,55	4,55	18,88	13,99
6	49,65	8,62	3,79	5,52	20,00	12,41
7	35,83	16,29	8,14	7,17	17,92	14,66
8	50,00	7,43	4,39	5,41	19,93	12,84
11	43,71	6,64	3,15	6,64	25,87	13,99
13	50,00	8,28	3,79	6,90	19,65	11,38
14	39,59	14,66	5,28	6,45	19,65	14,37
M	45,30	10,02	4,57	5,83	20,28	14,00
$\sigma_{\pm}$	5,25	3,20	1,41	1,07	2,58	1,51
t(Vgl.m.Ausgw.)	1,86	1,30	2,99	4,87	1,69	3,41

Tabelle VII

Kontrolle der langfristig sensibilisierten Ratten
13 Tage nach Sensibilisierungsbeginn am 14.2.1954

lfd. Nr.	Alb.	α_1	α_2	α_2/β	β	$\uparrow$
16	50,47	10,66	5,33	5,96	17,87	9,72
17	47,03	11,63	4,39	5,68	18,86	12,40
18	52,41	10,70	3,21	4,55	15,51	13,64
19	43,49	9,97	5,54	6,37	18,00	16,62
20	51,99	9,33	4,67	4,44	14,22	15,33
21	49,23	12,00	5,23	5,23	17,85	10,46
22	44,94	12,64	5,62	6,46	16,85	13,48
23	49,69	12,96	5,86	5,25	16,05	10,19
24	33,33	15,00	5,67	7,67	23,33	15,00
26	43,75	10,10	7,81	6,73	21,63	12,98
27	49,14	12,03	4,81	5,15	16,15	12,71
28	44,19	14,34	5,43	4,65	17,83	13,57
29	46,91	8,85	3,98	5,75	20,80	13,72
30	46,54	9,45	5,45	5,45	17,83	15,27
M	46,65	11,40	5,00	5,67	18,06	13,22
$\sigma_{\pm}$	4,83	1,88	0,74	0,91	2,47	2,04
t(Vgl.m.Ausgw.)	1,18	0,72	2,69	4,31	0,79	2,89

Tabelle VIII

Kontrolle der langfristig sensibilisierten Ratten
25 Tage nach Sensibilisierungsbeginn am 26.2.1954

lfd. Nr.	Alb.	α_1	α_2	α_2/β	β	$\uparrow$
16	44,89	12,38	5,88	5,88	18,58	12,38
17	44,38	11,25	5,00	4,69	20,00	14,69
18	50,42	8,93	3,93	5,36	17,14	13,21
19	44,02	10,38	5,97	6,29	14,81	13,52
20	46,35	11,72	5,21	5,99	15,36	15,36
21	42,05	16,29	4,92	6,44	18,18	12,12
22	47,51	10,73	5,36	6,51	16,86	13,03
23	49,23	10,77	5,00	6,54	16,15	12,31
24	39,54	11,44	5,88	7,19	18,95	16,99
26	41,49	10,37	5,81	7,47	17,84	17,01
27	46,32	11,96	4,60	6,14	18,41	12,58
28	37,27	16,15	5,59	6,52	15,84	18,63
29	35,35	12,14	5,71	8,21	20,00	18,57
30	40,65	12,20	4,88	6,10	20,33	15,85
M	43,60	11,91	5,27	6,38	18,10	14,73
$\sigma \pm$	4,52	2,05	0,59	0,86	1,64	2,34
t(Vgl.m.Ausgw.)	3,40	1,61	1,84	6,80	0,83	4,42

Tabelle IX

Kontrolle der langfristig sensibilisierten Ratten

32 Tage nach Sensibilisierungsbeginn am 5.3.1954

lfd. Nr.	Alb.	α_1	α_2	α_2/β	β	f
16	42,05	14,02	4,98	5,61	19,62	13,71
17	44,67	13,55	4,61	5,48	20,17	11,53
18	46,97	13,03	4,85	3,64	16,36	15,15
19	39,24	11,72	5,99	6,27	19,89	16,90
20	44,81	10,61	5,42	4,95	18,63	15,57
21	45,84	12,59	4,75	4,75	21,38	10,64
22	43,97	10,06	6,03	6,61	17,82	15,52
23	46,44	11,11	5,98	5,70	18,52	12,25
24	37,65	13,89	6,48	5,25	21,30	15,43
26	44,91	10,74	6,89	4,41	21,49	11,57
27	50,00	10,64	5,11	5,11	17,45	11,70
28	30,53	15,85	6,63	5,48	24,21	17,29
30	32,80	14,65	6,69	6,05	23,89	15,92
M	42,30	12,50	5,72	5,33	20,06	14,09
$s \pm$	5,71	1,82	0,81	0,79	2,37	2,28
t(Vgl.m.Ausgw.)	3,83	2,77	0,17	3,24	1,63	3,43

Tabellen X, XI und XII siehe Seiten 11 und 12.

Tabelle XIII

R 9 und R 10, Tiere mit NN-Regenerationen
(Kurzfristiger Sensibilisierungsmodus)

<u>R 9</u>	Alb.	α_1	α_2	α_2/β	β	$\uparrow$
Ausgangswerte	45,74	12,41	6,03	4,26	19,15	12,41
1. Kontrolle	49,35	14,24	5,84	6,49	13,64	10,39
2. Kontrolle	49,74	11,78	4,71	6,28	15,71	11,78
3. Kontrolle	56,15	7,69	3,85	5,00	15,77	11,54

R 10

Ausgangswerte	50,56	10,78	5,20	3,35	19,30	10,78
1. Kontrolle	43,92	12,70	6,88	5,82	19,05	11,64
2. Kontrolle	46,64	12,44	5,18	6,22	18,40	11,14
3. Kontrolle	47,90	10,48	5,39	5,39	20,06	10,48

Tabelle XIV

R 4 mit atypischen Ausgangswerten
(Kurzfristiger Sensibilisierungsmodus)

	Alb.	α_1	α_2	α_2/β	β	f
Ausgangswerte	39,14	10,09	5,81	4,89	24,16	15,90
1. Kontrolle	34,60	19,01	7,22	5,70	19,01	14,75
2. Kontrolle	31,91	11,19	5,48	7,14	23,33	20,96
3. Kontrolle	39,78	6,57	4,01	7,30	24,09	18,25

Tabelle XV

R 15, tot n. 5. Ser.-Injektion, 1 Tag n. d. 1. Kontr.
(Kurzfristiger Sensibilisierungsmodus)

	Alb.	α_1	α_2	α_2/β	β	f
Ausgangswerte	56,30	9,06	3,94	3,94	15,35	11,42
1. Kontrolle	35,83	15,00	7,50	5,00	20,00	16,67

Diagramme siehe Abb. 1 (Seite 13).

Literaturverzeichnis

=====

- 1 AMBROSIONI, P., A. GIBERTI e R. PONZONI: Arch.Sci. Biol.(ital.) 36, 80 (1952).
- 2 ANTWEILER, H.G.: "Die quantitative Elektrophorese in der Medizin". Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1952.
- 3 BERG, G., H.K. KIMBEL und F. SCHEIFFARTH: Naturwiss. 1955, 51.
- 4 BERNER, A.: Schweiz.med.Wschr. 79, 899 (1949).
- 5 BERRI, N.: Path., Genova 39, 196 (1947).
- 6 BERTALANFFY, Ludwig von, Sammlung Vieweg, Heft 124.
- 7 BIRNEBOE, M., E.E. FISCHER, and H.C. STOERK: J.exp.Med. 93, 37 (1951).
- 8 CANNIGIA, A. und S. CINAGLIA: Schweiz.med.Wschr. 1950, 416.
- 9 CARRERE, L., et J. ROUX: Ann.Inst.Pasteur 83, 26 (1952).
- 10 CASTEN, D., M. BODENHEIMER und BARCHAM: Ann.Surg. Philadelphia 117, 52 (1943).
- 11 CHASE, J.H., and T.F. DOUGHERTY: J.Immunol. 52, 101 (1946).
- 12 CHOW, B.F., J.B. ALLISON, W.H. COLE, and R.D. SEELEY: Clin.Invest. 26, 883 (1947).
- 13 CRIEP, L.H., LL.D. MAYER, and O.E. MENCHACA: J. of Allergy 22, 314 (1951).
- 14 DEUTSCH, H.F., and M.B. GOODLOE: J.Biol.Chem. (Am.) 161, 1 (1946).
- 15 DOERR, R.: "Die Immunitätsforschung". Bd. I "Anti-Körper" Springer-Verlag, Wien 1947.
- 16 DOUGHERTY, T.F.: Bull.Schweiz.Akad.Med.Wiss. 18, 143 (1952).
- 17 DOUGHERTY, T.F., and A.W. WHITE: Endocrinol. (Springfield, Ill) 35, 1 (1944).

- 18 FARRIS, E.J. und J.Q. GRIFFITH, in "The Rat" in Laboratory Investigation, 1949.
- 19 FISCHER, SIR RONALD, Statist.Method.f.d.Wissensch., 12. Aufl., dtsh.Übers. D. Lucka (1956).
- 20 FLORSCHÜTZ, P.: Dissertat.Med.Fak., Erlangen 1955, S. 23.
- 21 GAILER, H.-J.: Dissertat.Med.Fak., Erlangen 1955.
- 22 GERMUTH, F.G. jr., JIRO OYAMA, and A. WHITE: Yale J.Biol.a.Med. 22, 395 (1950).
- 23 GJESSING, E.C., and A. CHANUTIN: J.Biol.Chem. (Am.) 169, 657 (1947).
- 24 GJESSING, E.C., S. LUDEWIG, and A. CHAMELIN: J.Biol.Chem. 170, 551 (1947).
- 25 GÖTZ, H.: Dissertat.Med.Fak., Erlangen 1955.
- 26 GRASSMANN, E., K. HANNIG und M. KNEDEL: Dtsch.Med.Wschr. 1951, 333.
- 27 HAHN, E.O. HiB. HOUSER, Ch.H. RAMMELKAMP, F.W. DENNY jr., and L.W. WANNEMACKER: J.Clin.Invest. 30, 274 (1951).
- 28 HALPERN, B.N., G. MAURIAC, A. HOLTZER, and M. BRIOT: J.of Allergy, 23, 303 (1952).
- 29 HAVENS, W.P. jr., and J.M. SHAFFER: Federat.Pro. 10, 410 (1951).
- 30 HAVENS, P.W. jr., J.M. SCHAFFER, and C.G. HOPKE, jr., J.Immun. 68, 389 (1952).
- 31 HEIDELBERGER, M.: Nature (Brit.) 138, 165 (1936).
- 32 HERBERT, P.H., and J.A. de VRIES: Endocrinol. (Springfield III) 44, 259 (1949).
- 33 HUECK, H.: a) Arch.klin.Chir. 136, 774 (1925).
b) Dtsch.med.Wschr. 51, 1869 (1925).
- 34 KORFMACHER, E.S.: J. Iowa Med.Soc. 30, 242 (1940).
- 35 LANZARA, A., A. VITI und F. CIUFFINI:
a) Policlinico (sez.Chir.) 55, 1 (1948).
b) Policlinico (sez.Chir.) 55, 75 (1948).
- 36 LEVI, S. et V. VROCLANS, Ann.Biol.Clin. (Fr.) 10, 186 (1952).

- 37 LINDENSCHMIDT, TH.-O.: Dtsch.Z.Chir. 265, 302 (1950).
- 38 MEINCK, Klaus: Dissertat.Med.Fak., Erlangen 1955, S. 22.
- 39 MEYER, K.A. und P.D. KOZOLL: Surg. etc. 78, 181 (1944).
- 40 MOESCHLIN, Sv., R. BAGUENA, and J. BAGUENA:
Bull.Acad.Suisse Sci.Med. 8, 153 (1952).
- 41 MOESCHLIN, Sv., R. BAGUENA, J. BAGUENA, and M. FORELL:
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 58, 77 (1952).
- 42 MOGABCAB, W.Y., and L. THOMAS, J. Labor a. Clin. Med.
39, 271 (1952).
- 43 MOORE, D.H.: J.Biol.Chem. 161, 21 (1945).
- 44 MOORE, D.H., and C.L. FOX: Nature (London) 165, 872 (1950)
- 45 MOORE, D.H., and L. LEVIN, and J.H. LEATHEM:
J.Biol.Chem. (Am.) 153, 348 (1944).
- 46 OSGOOD, Ch.K., and C.B. FAVOUR, J.exper.Med. 94, 415
(1951).
- 47 PATRONO, V., e V. ROMEO: Clinica Nuova 1948, 385.
- 48 RAMON, G., R. RICHOV, I.P. THIERY, et C. GERBEAUX:
Rev.Immunol. (Fr.) 16, 139 (1952).
- 49 ROBERTS, S., and A. WHITE: Federat.Proc. 9, 220 (1950).
- 50 SCHEER van der, J., R.W.G. WYKOFF, and F.H. CLARKE:
a) J.Immunol. (Am.) 39, 65 (1940).
b) J.Immunol. (Am.) 40, 173 (1941).
- 51 SCHEIFFARTH, F. und G. BERG: Z.exp.Med.:
a) 119, 550-558 (1952).
b) 123, 201-209 (1954).
- 52 SCHEIFFARTH, F., G. BERG und H. GÖTZ: Ärztl.Wschr.
1955, 853.
- 53 SCHEIFFARTH, F., G. BERG, F. LEGLER u. E. SCHULER:
Arzneim.-Forsch. 7, 360-363 (1957).
- 54 SCHEIFFARTH, F., F. LEGLER und G. BERG: Z.exp.Med.:
a) 120, 558 (1953).
b) 120, 568 (1953).
c) 122, 578 (1954).

- 55 SCHEIFFARTH, F., G. BERG, E. SCHULER, H. GÖTZ, W. FRENGER
und E. ROLLER: Int.Arch.Allergy 11, 246 (1957).
- 56 SCHMIDT, H.: Fortschr.d.Serol. 1951, 5. Lieferg.
- 57 SEYLE, H.: Textbook of Endocrinology, Montreal 1949.
- 58 SPRINSON, D.B. und RITTENBERG, J.Biol.Chem. 180, 707
u. 715.
- 59 STOERK, H., H.M. JOHN, and H. EISEN: Proc.Soc.exp.Biol.
a.Med. 66, 25 (1947).
- 60 TISELIUS, A.: J.exp.Med. (Am.) 65, 641 (1937).
- 61 VRIES de, J.A.: J.Immunol. 65, 1 (1950).
- 62 WUHRMANN, F. u. Ch. WUNDERLY: "Die Bluteiweißkörper des
Menschen", Basel 1952.

An dieser Stelle sei Herrn Professor Dr. med. N. HENNING für die Übernahme des Referats ergebenst gedankt.

Herrn Professor Dr. med. F. SCHEIFFARTH spreche ich meinen Dank aus für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für deren materielle Ermöglichung.

Herzlich danke ich auch Fräulein Dr. med. H. GÖTZ für die lebenswürdige Hilfe bei der Einführung in die methodischen Grundlagen.

Lebenslauf

Am 15.2.1921 wurde ich als Sohn des 1947 verstorbenen Stadtoberinspektors Reinhard Kneller und seiner Ehefrau Wilhelmine K., geb. Bethe in Danzig geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule erhielt ich eine humanistische Schulbildung im Städtischen Gymnasium in Danzig. Zu Beginn des 17. Lebensjahres wurde ich Luftwaffenhelfer. Mit der Versetzung in die 8. Klasse erhielt ich den sog. Reifevermerk und wurde zum Arbeitsdienst und anschließend zum Wehrdienst eingezogen. Ende April 1945 geriet ich nach einer Verwundung in amerikanische Kriegsgefangenschaft. Im Sommer desselben Jahres kam ich durch Übergabe in französischen Gewahrsam und wurde im März 1948 nach Flensburg in Schleswig entlassen, wohin meine Angehörigen auf der Flucht verschlagen worden waren. Hier legte ich nach Teilnahme an einem sechsmonatigen Lehrgang für Kriegsteilnehmer im Mai 1949 mein Abitur ab.

Seit dem Wintersemester 1949/50 studierte ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen Medizin und legte dort auch im Wintersemester 1951/52 die ärztliche Vorprüfung und im Sommersemester 1955 das Staatsexamen ab.

Im Anschluß daran war ich bis heute als Assistent der Privatklinik von Herrn Professor Dr. Kihn in Erlangen tätig.

